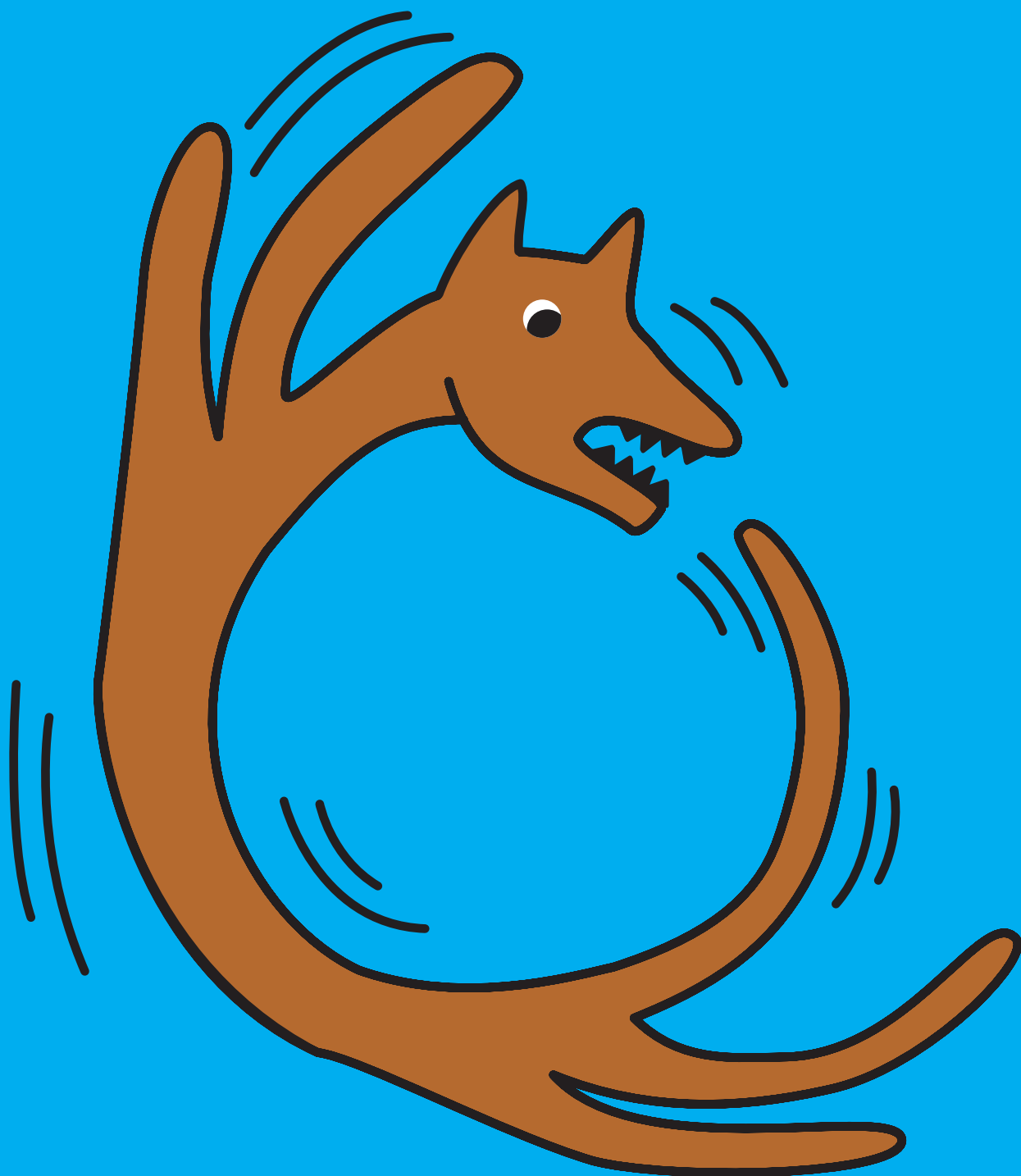
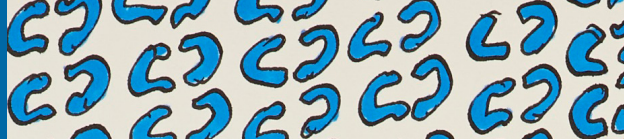


Декабрь 2021

АРТ в картинках

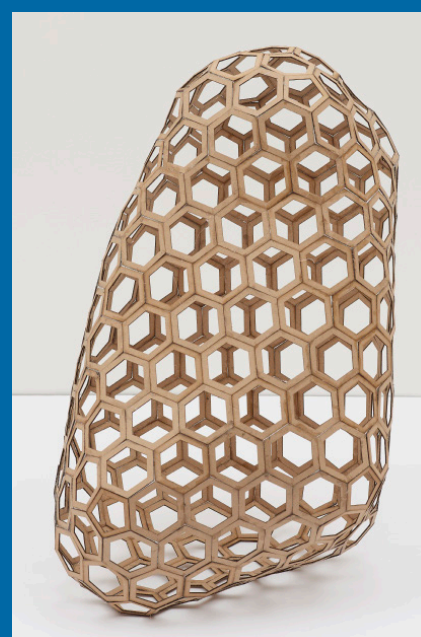
Доступно о лечении ВИЧ





Содержание

Глоссарий.....	2
Введение.....	3
Иммунная система в режиме гиперактивации.....	4
Жизненный цикл ВИЧ.....	6
Развитие ВИЧ без АРТ.....	10
ВИЧ после начала АРТ.....	14
Концентрация препарата и приверженность.....	18
Резервуары ВИЧ.....	22
Излечение ВИЧ-инфекции.....	23
Как понять результаты анализов.....	24
Дополнительная информация.....	25
Если вы столкнулись с проблемой.....	26
Если возникают побочные эффекты.....	27



Перевод, адаптация и обновление – АНО профилактики и борьбы с заболеваниями “Национальный центр общественного здоровья” совместно с “Коалицией по готовности к лечению” (ITPCru) на средства программы поддержки проектов пациентских организаций по ВИЧ в России в 2021 году АО “ГлаксоСмитКляйн”. За основу взят материал, подготовленный Саймоном Коллинзом для HIV i-Base, в 2017 году.

У каждого ВИЧ-позитивного человека могут появляться различные вопросы о ВИЧ, на которые он не может получить ответа ни от врача, ни от друзей. Информация из открытых источников может быть противоречивой, и в ней легко запутаться.

В этой брошюре представлена информация о вирусе иммунодефицита человека и некоторых аспектах лечения ВИЧ-инфекции, изложенная простым для понимания языком.

Буклет разработан для повышения уровня знаний людей, живущих с ВИЧ, и их ближайшего окружения.

Глоссарий

АРВ-терапия, АРТ: антиретровирусная терапия

АРВП: препарат для лечения ВИЧ

Вирусная нагрузка: количество копий ВИЧ в 1 мл крови. Является важным показателем эффективности лечения ВИЧ-инфекции. Цель лечения — неопределяемая вирусная нагрузка, когда в крови содержится крайне незначительное количество вируса (обычно менее 200 копий вируса в 1 мл крови)

Вирусный тропизм: тип ко-рецептора, используемого ВИЧ для того, чтобы прикрепиться к клетке и инфицировать ее. ВИЧ может использовать ко-рецептор CCR5 (тропизм к R5), CXCR4 (тропизм к R4) или оба (двойной или смешанный тропизм)

Генотип: совокупность всех наследственных характеристик клетки или организма

Дикий тип ВИЧ: ВИЧ, у которого нет мутаций, вызывающих устойчивость к АРВ-препаратам

Иммунный статус: количество CD4 в 1 мкл крови, свидетельствует о состоянии иммунной системы

Лекарственная устойчивость: способность ВИЧ сохранять активность при воздействии на него того или иного АРВ-препарата. Появляется из-за мутаций ВИЧ, которые, в свою очередь, могут появляться при несоблюдении режима приема препаратов для лечения ВИЧ

«Наивные» пациенты: пациенты, которые ранее не получали лечения

Приверженность: прием АРВ-препаратов примерно в одно и то же время в правильной дозировке каждый день, соблюдая инструкции в отношении приема пищи. АРТ эффективно работает, если принимать 95% и выше всех назначенных вам АРВ-препаратов

Ранее леченные пациенты: пациенты с опытом приема АРВ-терапии

Группы АРВ-препаратов

НИОТ: нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (например, абакавир, зидовудин, ламивудин, тенофовир, эмтрицитабин)

ННИОТ: ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (невирапин, эфавиренз, рилпивирин и этравирин)

ИИ: ингибиторы интегразы, блокируют встраивание провирусной ДНК в клетки CD4 (ралтегравир, элвитегравир, долутегравир)

ИП: ингибиторы протеазы (атазанавир, дарунавир, лопинавир и пр.)

Ингибитор CCR5: АРВ-препарат, который не позволяет ВИЧ присоединиться к клетке CD4 (маравирок)

Ингибитор слияния: препарат, который не позволяет ВИЧ проникнуть в клетку CD4 (энфувиртид, инъекционный препарат)

Введение

Когда тест на ВИЧ оказывается положительным, можно испытать целый спектр различных чувств – беспокойство, страх, огорчение, злость или опустошенность.

Однако очень важно помнить, что со временем должно стать легче, ведь существует эффективное лечение, благодаря которому человек с ВИЧ по-прежнему может делать все, что хотел или планировал до того момента, когда он узнал, что у него ВИЧ: заниматься спортом, создавать семью, планировать рождение детей и т.д.



Сейчас вы можете так не думать, но, поверьте, у вас все будет в порядке. С ВИЧ можно жить обычной жизнью, а насколько долго и счастливо – это зависит от вас и своевременного обращения за помощью.

Антиретровирусная терапия (АРТ) является одним из наиболее важных достижений современной медицины. Благодаря АРВ-терапии ВИЧ больше не является смертельным заболеванием. Это хроническое, хорошо контролируемое заболевание, которое успешно лечится ежедневным приемом эффективных препаратов, как и ряд других заболеваний.

АРТ изменила прогнозы для ВИЧ-положительных людей

Сейчас лечение является наиболее эффективным и простым для приема, чем когда-либо ранее.

Продолжительность жизни ВИЧ-положительных людей такая же, как и у людей без ВИЧ-инфекции, особенно если ВИЧ выявлен на ранних стадиях, и человек начинает прием поддерживающей терапии как можно раньше.

Риск передачи ВИЧ, если человек принимает АРТ и его вирусная нагрузка неопределяемая, равен нулю. Это означает, что ВИЧ-отрицательные половые партнеры также защищены. Знание об этом может уменьшить страх передать ВИЧ другому человеку, а также снизить уровень стигмы в обществе.

В этом буклете рассматриваются медицинские аспекты ВИЧ, включая жизненный цикл ВИЧ и естественное развитие ВИЧ-инфекции, влияние АРТ на течение заболевания и даже исследования в области излечения ВИЧ.

КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ

Возможность узнать больше о ВИЧ-инфекции и лечении данного заболевания может помочь вам почувствовать себя увереннее при общении с вашим врачом.

ВИЧ – очень маленький вирус. Если все сделать правильно – найти поддержку, регулярно следить за своим здоровьем, правильно принимать поддерживающее лечение и получать медицинскую помощь, он станет просто вашей особенностью, частью распорядка дня и займет соответствующее, совсем маленькое, пространство в жизни.

Иммунная система в режиме гиперактивации



На рисунке слева изображена следующая идея: собака пытается догнать свой собственный хвост.

Примерно так можно представить иммунную систему человека с ВИЧ-инфекцией, который не принимает АРВ-терапию.

На непрерывное воспроизведение новых копий ВИЧ, создание новых клеток CD4 и удаление поврежденных клеток CD4 затрачивается много энергии.

После многих лет такой интенсивной работы иммунная система в какой-то момент перестает справляться, уровень CD4 клеток падает, и в итоге иммунная система истощается.

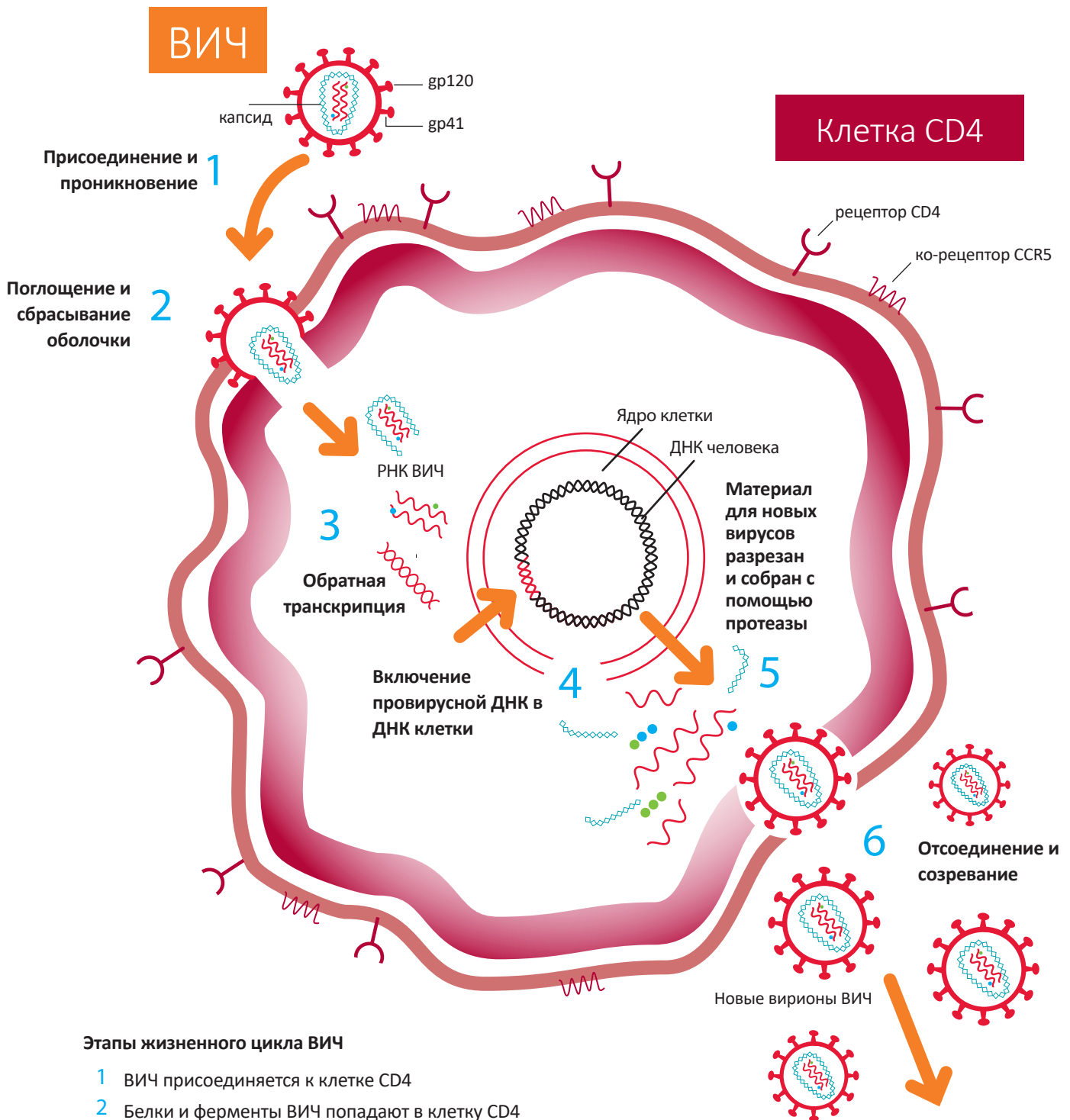
Одновременно повышается активность многих других компонентов иммунной системы (это называют иммунной активацией или иммунным воспалением). Иммунное воспаление увеличивает риск возникновения серьезных заболеваний, например, риск возникновения заболеваний сердца, печени и почек, возникновения инсульта, развитие некоторых видов рака. Вот почему так важно начать АРВ-лечение вовремя.

После начала антиретровирусной терапии количество вируса в крови (вирусная нагрузка) снижается до очень низкого уровня (это называется неопределяемой вирусной нагрузкой), и процесс гиперактивации иммунной системы практически полностью прекращается. Иммунная система получает шанс отдохнуть и восстановиться, и количество клеток CD4 также получает возможность вырасти.

После того, как АРТ снижает вирусную нагрузку до неопределяемой, процесс гиперактивации иммунной системы почти прекращается. Иммунная система получает шанс отдохнуть и восстановиться, и количество клеток CD4 имеет возможность вырасти.



Жизненный цикл ВИЧ



Этапы жизненного цикла ВИЧ

- 1 ВИЧ присоединяется к клетке CD4
- 2 Белки и ферменты ВИЧ попадают в клетку CD4
- 3 Обратная транскрипция – появление двойной цепочки провирусной ДНК
- 4 Интеграза позволяет провирусной ДНК связаться с ДНК клетки
- 5 Протеаза разрезает вирусный материал и собирает новые вирусы
- 6 Каждая клетка производит большое количество новых вирионов

Новый вирус

ВИЧ – хитрый вирус. Вместо того, чтобы быть уничтоженным иммунной системой, он использует иммунные клетки для размножения.

В первые 10 дней ВИЧ остается скрытым, и его невозможно обнаружить методом ПЦР. Однако большое количество копий вируса уже воспроизводится в лимфатических узлах, расположенных рядом с местом инфицирования.

Из увеличенных лимфатических узлов ВИЧ быстро разносится по всему организму. В ответ на это иммунная система производит еще больше иммунных клеток. В этот момент антител еще нет, и ВИЧ невозможно выявить по антителам. В течение следующих недель появятся антитела, и этот процесс называется сероконверсией.

Иммунная система не уничтожает вирус, наоборот, ВИЧ использует клетки CD4 для создания новых вирусных частиц. Этот процесс повторяется до тех пор, пока не начат прием АРВ-терапии.

Клетки CD4 являются частью иммунной системы. Это белые кровяные тельца

Цикл репликации ВИЧ

Каждый цикл репликации (создания новых вирусных частиц) имеет несколько этапов. Каждый этап может быть «мишенью» для АРВ-препаратов.

- 1 Сначала ВИЧ присоединяется к клетке. Затем он всасывается через стенку клетки, потеряв свое внешнее покрытие (оболочку).
- 2 Затем внутренняя капсула – капсид – выпускает в клетку белки и ферменты, которые ВИЧ использует для своей репликации (их называют обратная транскриптаза, интеграз и протеаза).
- 3 Следующий этап заключается в преобразовании однорядной цепочки РНК ВИЧ в двойную спираль провирусной ДНК, похожую на ДНК человека.
- 4 Затем двойная цепочка провирусной ДНК попадает в ядро клетки CD4, где она интегрируется в ДНК человека.
- 5 Теперь ядро начинает производить «сырье» для новых вирусов. Однако до того, как новый вирус сможет полноценно функционировать, эти частицы должны быть «нарезаны» и «собраны» протеазой. Этот процесс начинается внутри клетки CD4 и

продолжается после того, как новый вирус покидает клетку.

- 6 Каждая клетка CD4 производит большое количество новых копий (вирионов) ВИЧ. Эти вирионы отсоединяются от клетки, а клетка CD4 постепенно истощается и гибнет.

Затем новые вирусные частицы проникают в другие клетки CD4, и этот процесс повторяется большое количество раз каждый день.

Хотя ВИЧ попадает только в одну из клеток CD4, эта клетка дает сигнал неинфицированным клеткам CD4 преждевременно гибнуть.

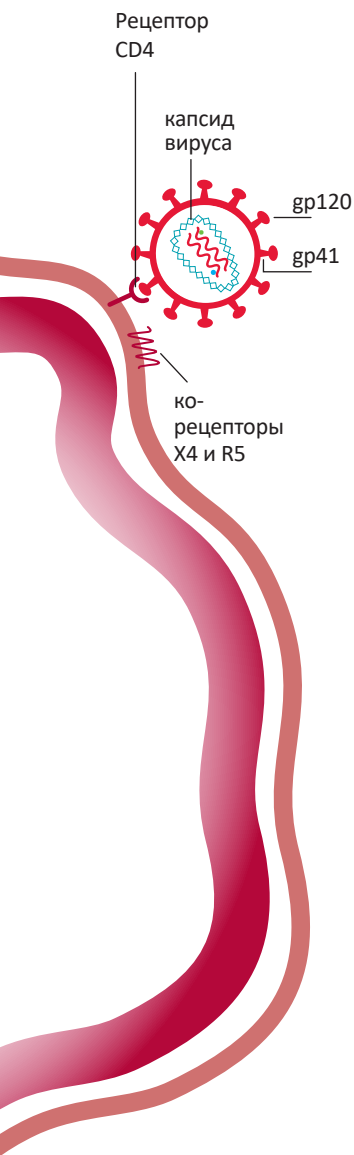
Без АРВ-терапии иммунная система изнашивается. Иммунная система хорошо борется с ВИЧ, но в конечном итоге проигрывает.

С АРВ-терапией жизненный цикл ВИЧ прекращается, и иммунная система получает возможность восстановиться.

Подробнее о жизненном цикле ВИЧ

Процесс воспроизведения вируса называется репликацией. Для репликации ВИЧ использует иммунные клетки CD4. Каждая инфицированная клетка CD4 производит большое количество новых частиц ВИЧ. Этот процесс называется жизненным циклом ВИЧ.

Каждый цикл репликации имеет несколько этапов. Каждая группа АРВ-препаратов эффективна на определенном этапе репликации. АРВ-препараты называются ингибиторами или блокаторами, так как они замедляют или останавливают определенный этап цикла.



Сначала ВИЧ должен присоединиться к клетке CD4. Белки на внешней поверхности ВИЧ (gp41 и gp120) связываются с рецепторами на поверхности клеток CD4 (обычно это рецептор CD4 и ко-рецептор CCR5).

У ВИЧ есть внешняя оболочка с белками, которые присоединяются к рецепторам CD4. Внутри оболочки, в капсиде, содержится одноцепочечная цепочка ВИЧ и вирусные ферменты (обратная транскриптаза, интегразы и протеаза).

АРВ-препараты, которые блокируют этот процесс, называют блокаторами слияния. Эта группа препаратов препятствует присоединению белков gp41 или gp120 к рецептору CD4 или блокирует ко-рецептор CCR5.

После того, как ВИЧ присоединяется к клетке CD4, он всасывается основной частью клетки. Как только это происходит, ВИЧ теряет свою внешнюю оболочку, и внутрь клетки проникает вирусный капсид с двумя цепочками РНК ВИЧ и тремя ключевыми ферментами, которые ВИЧ использует для репликации.

Первый фермент называется обратная транскриптаза. Он отвечает за обратную транскрипцию – превращение РНК ВИЧ в двойную спираль, похожую на ДНК человека (провирусную ДНК). Блокируют этот процесс два различных типа ингибиторов обратной транскриптазы: **нуклеозидные (НИОТ)** и **нуклеозидные (ННИОТ)**.

Новая провирусная ДНК попадает в ядро клетки CD4. Здесь она интегрируется в ДНК человека. Препараты, которые блокируют этот процесс, называются **ингибиторами интегразы (ИИ)**.

Затем клетка начинает производство сырья для новых вирусных частиц. Длинные цепочки новых частиц ВИЧ должны быть «нарезаны» и «собраны» в новый вирус. Фермент, который участвует в процессе нарезки и монтажа, называется протеазой. АРВ-препараты, которые блокируют этот процесс, называются **ингибиторами протеазы (ИП)**.

Затем новый вирус должен покинуть клетку. В настоящее время несколько таких лекарств, которые блокируют этот этап, находятся в разработке.

Новые вирусные частицы (вирионы) инфицируют новые клетки CD4, и процесс повторяется снова и снова. После этого старые клетки CD4 умирают. Без АРВ-терапии этот процесс продолжается непрерывно и происходит большое количество раз каждый день. Без АРТ ВИЧ является одним из самых активных и быстро воспроизводящих себя вирусов.

Важной концепцией об АРВ-терапии является то, что АРВ-препараты воздействуют только на те клетки CD4 в организме, которые задействованы в воспроизведении ВИЧ. Однако часть клеток CD4 в иммунной системе находятся в состоянии сна. АРТ не действует на «спящие» клетки, даже если те содержат ВИЧ. Это так называемые «резервуары ВИЧ». Основная задача исследователей по излечению ВИЧ – найти способ воздействия на ВИЧ в «спящих» клетках (см. стр. 22-23).

КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ

Для создания новых вирусов ВИЧ использует клетки CD4.
 Различные АРВ-препараты эффективны на разных этапах жизненного цикла ВИЧ.
 Каждая инфицированная клетка CD4 производит большое количество новых вирусов (вирионов).
 АРВ-терапия препятствует образованию новых вирусов, однако минимальное количество вируса может присутствовать в крови, а также он может прятаться в резервуарах ВИЧ.
 АРВ-терапию необходимо принимать каждый день, потому что некоторые из этих «спящих» клеток «просыпаются» каждый день.

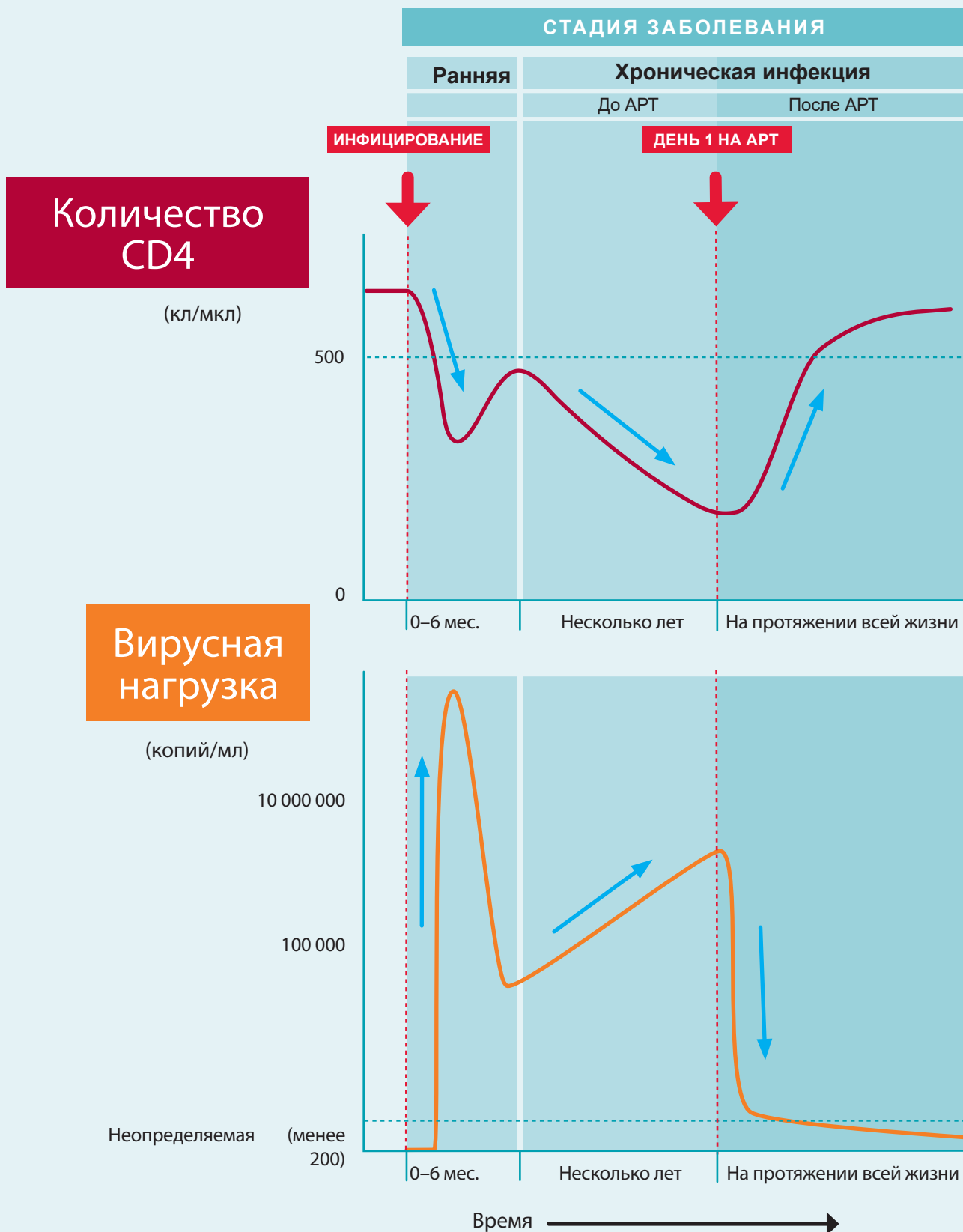


Основные группы АРВ-препаратов

Есть шесть основных групп (или классов) препаратов, которые эффективны на разных этапах жизненного цикла ВИЧ. Существует более 30 лекарственных форм АРВ-препаратов и их комбинаций.

Аббревиатура	Полное названия
НИОТ	Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
ННИОТ	Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
ИП	Ингибиторы протеазы
ИИ	Ингибиторы интегразы
Ингибиторы CCR5	Ингибиторы CCR5 (вид ингибиторов проникновения)
Ингибиторы слияния	Ингибиторы или блокаторы слияния (вид ингибиторов проникновения)

Естественное развитие ВИЧ без АРТ



В этом разделе описано, что происходит после инфицирования ВИЧ и до момента начала АРВ-терапии. Легче всего это объяснить, используя результаты двух анализов: на иммунный статус и вирусную нагрузку.

Иммунный статус – это количество CD4 в 1 мкл крови. Это маркер того, насколько большой ущерб ВИЧ нанес иммунной системе. Без АРВ-терапии количество CD4 у большинства людей постоянно уменьшается.

Вирусная нагрузка – показывает, какое количество вируса содержится в 1 мл крови. Чем выше вирусная нагрузка, тем быстрее нужно начинать АРВ-терапию.

Есть две основные фазы ВИЧ-инфекции:

- 1. Ранняя инфекция** – охватывает первые шесть месяцев после инфицирования.
- 2. Хроническая инфекция** – начинается после первых шести месяцев после инфицирования. Если человек с ВИЧ не получает АРВ-терапии на этапе ранней инфекции, у хронической инфекции есть два этапа – до и после начала АРТ. В российской классификации выделяют субклиническую стадию (третья стадия) – это стадия, когда у человека нет симптомов и проявлений заболевания, и стадию вторичных заболеваний (четвертая стадия – стадия 4А, 4Б, 4В), когда присоединяются вторичные заболевания или сама ВИЧ-инфекция дает симптомы.

Изменение вирусной нагрузки и иммунного статуса

На графиках на стр. 10 показано, как резко меняются эти показатели в первые шесть месяцев. Вирусная нагрузка может вырастать до миллионов копий и затем, даже без АРВ-терапии, снова снижаться.

В левой части обоих графиков показано, что происходит с иммунным статусом и вирусной нагрузкой, если ВИЧ не лечить на этапе ранней инфекции.

После первоначального снижения количество CD4 быстро восстанавливается, но не полностью. Затем – без АРТ – количество CD4 постепенно уменьшается, и это происходит постоянно. То, насколько быстро оно снижается, зависит от конкретного организма. Так как количество CD4 снижается, увеличивается риск возникновения заболеваний, связанных с ВИЧ.

И наоборот, в течение нескольких недель после инфицирования вирусная нагрузка увеличивается до очень высокого уровня – иногда в 1 миллилитре содержатся миллионы

копий ВИЧ.

В течение нескольких месяцев вирусная нагрузка может снизиться и без АРВ-терапии. Затем она будет сохраняться на определенном уровне или расти.

Правая сторона обоих графиков показывает, как АРВ-терапия все меняет.

Если принимать АРВ-препараты правильно, вирусная нагрузка может оставаться неопределяемой в течение многих лет (или даже всегда). Уровень CD4 будет повышаться до нормальных значений, если лечение не начато слишком поздно. Если АРВ-терапию начинать при низких CD4, они растут намного медленнее и могут не восстановиться до исходного уровня.

На графиках приведены средние показатели, и у разных людей они будут отличаться. Шкала времени для этих изменений также может быть разной – у разных людей все может происходить с разной скоростью.

Подробнее о развитии ВИЧ-инфекции без АРТ

Ранняя ВИЧ-инфекция

Ранняя инфекция обычно относится к первым шести месяцам после инфицирования. В течение этого периода ВИЧ и иммунная система активно сражаются друг с другом.

В первые 10 дней практически ничего не происходит. Даже несмотря на то, что инфицирование произошло, очень редко есть какие-то симптомы. Если вирусу удалось проникнуть в иммунную клетку, то он доставляется в ближайший лимфатический узел. Для большинства инфекций история закончилась бы прямо в этот момент, потому что иммунные клетки в лимфатических узлах уничтожают большинство инфекций.

С ВИЧ происходит совсем другая история. ВИЧ использует клетки CD4 в лимфатических узлах для того, чтобы воспроизвести себя большое количество раз. Это приводит к тому, что лимфатические узлы распухают и увеличиваются, и ВИЧ разносится по всему организму.

В течение следующих нескольких недель вирусная нагрузка вырастает до высокого уровня. Большое количество CD4 постоянно гибнет. Обычно в этот момент люди не знают про свой диагноз, у них нет антител, и ВИЧ можно выявить только с помощью ПЦР-теста.

Затем иммунная система наносит обратный удар. Процесс выработки антител к ВИЧ-инфекции называется сероконверсией. В течение этих недель могут появляться симптомы – обычно это гриппоподобное состояние, лихорадка или чувство усталости.

Высокая вирусная нагрузка означает, что риск передачи вируса крайне высок. Антитела появятся в ближайшее время и их уже можно будет выявить с помощью тест-систем.

В ближайшие несколько месяцев даже без АРВ-терапии вирусная нагрузка будет снижаться. Уровень CD4 восстановится, хотя и не до такого уровня, как до инфицирования. Таким образом, в первые шесть месяцев после инфицирования происходит большое количество динамических процессов.

Существует много потенциальных преимуществ начала АРТ на этапе ранней инфекции. На данный момент применяют **подход “Тестируй и лечи”**, когда АРВ-терапию предлагают начать сразу после выявления ВИЧ-инфекции. Современные тест-системы выявляют ВИЧ-инфекцию уже с третьей недели после инфицирования.

Хроническая ВИЧ-инфекция

Если АРВ-терапия не назначена на ранней стадии, то ВИЧ-инфекция переходит в хроническую стадию. На этом этапе инфекция обычно прогрессирует медленно. Даже без АРТ у многих людей симптомы могут не проявляться на протяжении нескольких лет. Однако со временем количество CD4 будет неуклонно снижаться, а вирусная нагрузка – расти. Так как уровень CD4 снижается, у человека развивается иммунодефицит, а, значит, увеличивается риск развития серьезных инфекций и осложнений. При этом уровень вирусной нагрузки индивидуален, но чем он выше, тем опаснее для самого человека и его партнера.

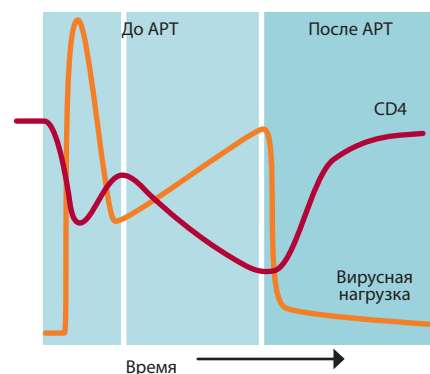
Даже при очень высоком уровне CD4 ВИЧ может вызывать серьезные проблемы, если не начать АРВ-терапию. Еще в 2015 году результаты исследования START показали, что АРВ-терапию следует начинать, даже если CD4 выше 500. Клинические протоколы лечения всех стран, включая Россию, рекомендуют АРТ всем ВИЧ-положительным людям.

АРВ-терапия быстро снижает вирусную нагрузку, и она становится неопределяемой в

течение 1-3 месяцев. Скорость снижения зависит от изначальной вирусной нагрузки и схемы АРТ.

Количество CD4 растет медленнее, но чем выше уровень CD4 при начале АРТ, тем быстрее он вырастет и большего уровня достигнет. Если АРВ-терапию начинать на низких CD4, они растут намного медленнее и могут не восстановиться до исходного уровня.

Если схема АРВ-терапии эффективно работает, при условии высокой приверженности (правильного приема всех доз АРВ-препаратов в одно и то же время каждый день, с учетом требований по приему пищи и взаимодействия с другими лекарствами) она будет эффективной всегда.



Если сравнить кривые показателей CD4 и вирусной нагрузки, они часто являются зеркальным отражением друг друга, но не всегда. В большинстве случаев, когда одна кривая идет вверх, вторая идет вниз — и наоборот.

РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗОВ

Людям, живущим с ВИЧ, важно знать свой иммунный статус и вирусную нагрузку.

Сравнение нескольких результатов, полученных в течение некоторого времени, является более показательным, чем результат одного анализа.

Когда человек начал АРВ-терапию, и его вирусная нагрузка неопределяемая (менее 200 копий/мл), нужно спокойно относиться к некоторым колебаниям в показателях иммунного статуса.

Количество CD4 также зависит от времени дня, физической активности и приема пищи.

Показатели CD4 для ВИЧ-отрицательных людей в норме должны находиться в диапазоне между 400 и 1600 клеток/мкл, но люди могут быть совершенно здоровыми, даже если иммунный статус выше или ниже. У людей без ВИЧ-инфекции нет никакой связи между здоровьем и количеством CD4.

Существует много потенциальных преимуществ начала АРТ на этапе ранней инфекции. На данный момент применяют подход "Тестируй и лечи", когда АРВ-терапию предлагают начать сразу после выявления ВИЧ-инфекции. Современные тест-системы выявляют ВИЧ-инфекцию уже с третьей недели после инфицирования.

ВИЧ после начала АРТ

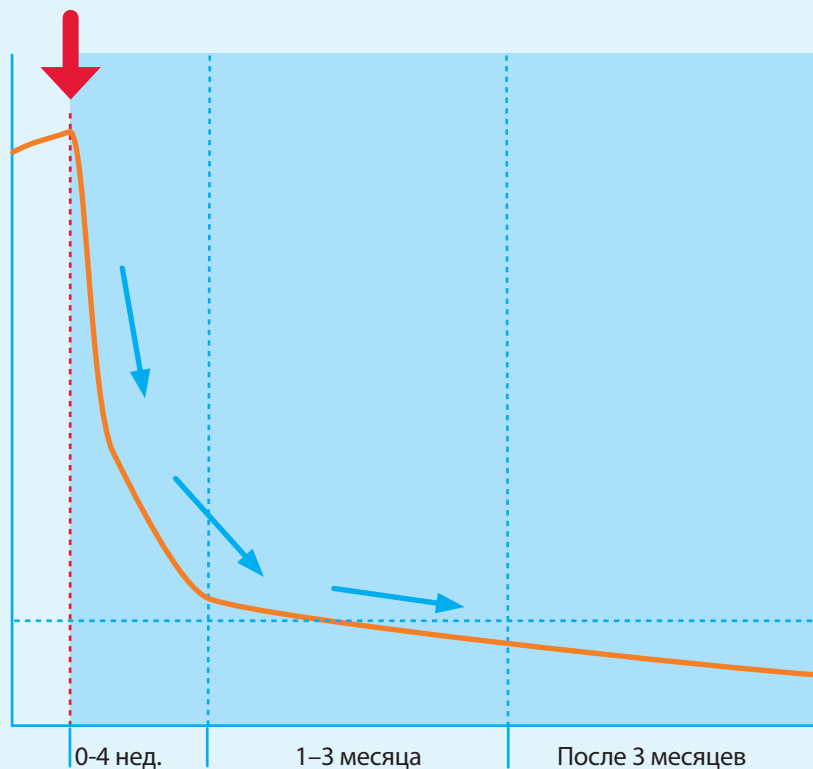
Вирусная нагрузка

(копий/мл)

Вирусная нагрузка на начало лечения

Неопределяемая вирусная нагрузка (менее 200)

НАЧАЛО ЛЕЧЕНИЯ

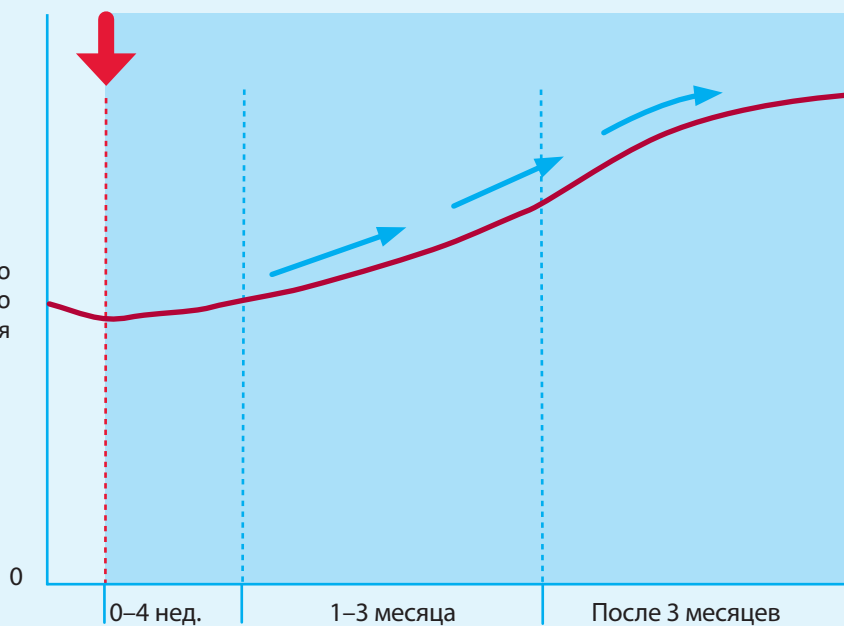


Количество CD4

(клеток/мкл)

Количество CD4 на начало лечения

НАЧАЛО ЛЕЧЕНИЯ



Время →

АРВ-терапия начинает работать с самой первой таблетки.

Вирусная нагрузка при приеме АРТ

Прежде всего АРВ-терапия предотвращает появление новых вирусов в активных клетках CD4, инфицированных ВИЧ.

Вирусная нагрузка может снизиться в 10 раз в течение первых нескольких дней после начала АРТ и на 99% в течение первых недель. Затем в ближайшие несколько месяцев вирусная нагрузка продолжит снижаться.

Вирусная нагрузка у большинства людей становится неопределяемой (обычно это менее 200 кл/мл) в течение 1-3 месяцев. Скорость снижения вирусной нагрузки обычно зависит от схемы лечения. Ингибиторы интегразы снижают вирусную нагрузку быстрее, чем другие группы препаратов. Во многих странах для старта терапии все чаще назначаются ингибиторы интегразы.

Скорость снижения вирусной нагрузки также зависит от той вирусной нагрузки, которая была на момент начала АРТ.

CD4 при приеме АРТ

АРВ-терапия прекращает процесс создания новых вирусов, и у иммунной системы появляется шанс для естественного восстановления.

Поскольку гибель иммунных клеток от вируса прекращается, иммунная система замедляет производство избыточного количества клеток CD4.

АРВ-препараты непосредственно не увеличивают CD4, но помогают создать условия, в которых это может произойти.

В отличие от вирусной нагрузки, количество клеток CD4, как правило, растет медленнее. Самый активный рост происходит в течение первых 6-12 месяцев, и далее рост продолжается. Если уровень CD4 достигает 500 клеток, это уже считается нормальным, но даже если этот показатель ниже, все равно риск осложнений, связанных с ВИЧ, резко снижается.

Если человек начал АРВ-терапию при очень низких клетках CD4, их восстановление будет происходить гораздо медленнее. Не стоит пытаться на это повлиять, главное, чтобы вирусная нагрузка была неопределяемая.

При условии высокой приверженности одна и та же схема АРТ будет эффективной на протяжении многих лет или даже всегда. Количество CD4 также может продолжать расти каждый год, даже после десяти лет на терапии.

Подробнее о ВИЧ после начала АРТ

АРВ-терапия начинает работать уже в течение нескольких часов. Это гораздо быстрее, чем можно себе представить. Вирусная нагрузка падает резко и быстро, и это происходит в три этапа.

Первый этап (1-2 дня): На первом этапе АРВ-препараты блокируют размножение вируса в активных инфицированных клетках CD4. Так как эти клетки живут только 1-2 дня, в течение нескольких дней вирусная нагрузка падает примерно в 10 раз.

Второй этап (2-3 недели): В ближайшие несколько недель вирусная нагрузка продолжит снижаться, хотя и менее резко. Во многих рекомендациях по лечению ВИЧ-инфекции, включая российские, через 1 месяц после начала АРВ-терапии рекомендован контроль вирусной нагрузки для оценки эффективности схемы лечения.

Третий этап (до 12 недель): Если вирусная нагрузка определяется после 1 месяца приема АРВ-терапии, важно оценить, как она снизится к 12 неделям. У большинства людей вирусная нагрузка достигнет неопределяемого уровня в течение 3 месяцев, у кого-то это может занять до 6 месяцев, однако если наблюдается рост вирусной нагрузки, это значит, что схема неэффективна, и необходимо подобрать новую схему.

То, как быстро будет снижаться вирусная нагрузка, зависит от схемы лечения.

Также скорость снижения зависит от той вирусной нагрузки, которая была в момент начала АРВ-терапии.

Высокая приверженность играет ключевую роль. Лекарства могут работать только в том случае, если их принимать правильно.

Основная цель АРТ – снижение вирусной нагрузки до неопределяемого уровня (менее 200 копий/мл).

После того, как вирусная нагрузка достигает этого уровня, она может оставаться неопределяемой в течение многих лет. Пока человек принимает АРВ-препараты правильно, вероятность того, что вирус выработает резистентность, отсутствует.

Обычно чувствительность тестов на вирусную нагрузку – 200 копий/мл, хотя вирусная нагрузка может снизиться намного ниже этой цифры. Это позволяют оценить более чувствительные тест-системы. У многих людей вирусная нагрузка падает до менее 20 копий/мл.

При неопределяемой вирусной нагрузке в крови содержится настолько незначительное количество вируса, который больше не может причинить вреда здоровью человека.

Еще одна причина начать АРТ – исключить риск передачи ВИЧ. В ряде исследований с 2000 года не было зафиксировано ни одного случая передачи ВИЧ при половых контактах без использования презерватива в дискордантных парах при неопределяемой вирусной нагрузке (менее 200 копий/мл).

Когда начинать АРТ

Количество CD4, при которых показана АРВ-терапия, постепенно увеличивалось – сначала с 200 до 350 кл/мкл, затем до 500. Еще в 2012 году появились первые рекомендации о начале АРВ-терапии каждому пациенту с ВИЧ, независимо от CD4.

Сейчас, если подтвержден диагноз ВИЧ-инфекция, лечение можно начинать сразу, в ряде случаев даже не дожидаясь результата анализа на иммунный статус. Единственное исключение для раннего старта терапии – это менингит (воспаление оболочек головного мозга).

Решение назначать АРВ-терапию даже при высоких CD4 было связано с результатами исследования START. Во многих странах АРВ-терапия назначается сразу после выявления ВИЧ-инфекции.

Раннее начало лечения в России

Протоколы лечения ВИЧ-инфекции в Российской Федерации рекомендуют назначение лечения вне зависимости от уровня CD4.

В настоящее время российские протоколы аналогичны протоколам других стран – США, Франции, Великобритании, Южной Африки. В руководящих принципах Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) также говорится, что АРВ-лечение показано всем пациентам с ВИЧ.

Если врач говорит вам, что уровень CD4 слишком высокий, чтобы начинать АРВ-терапию, вы все равно можете настаивать на раннем начале лечения. Некоторые центры СПИД в России практикуют начало АРТ в день постановки диагноза.

Начало АРТ в тот же день

Результаты нескольких исследований свидетельствуют о пользе начала АРВ-лечения сразу, как только получен положительный результат на ВИЧ. Это может быть в тот же день или на той же неделе.

В то время, когда человек пытается принять свой ВИЧ-положительный статус, лечение уже работает.

Результаты исследований говорят о том, что при раннем начале АРТ вирусная нагрузка снижается до неопределяемой намного быстрее.

АРТ В ДОЛГОСРОЧНОЙ ПЕРСПЕКТИВЕ

АРТ кардинальным образом изменила прогнозы для людей с ВИЧ.

Более 30 лет опыта показывают, что АРВ-терапия – это эффективно и безопасно.

Лекарства становятся еще более эффективными и имеют меньше побочных эффектов, и исследования по разработке новых препаратов продолжаются.

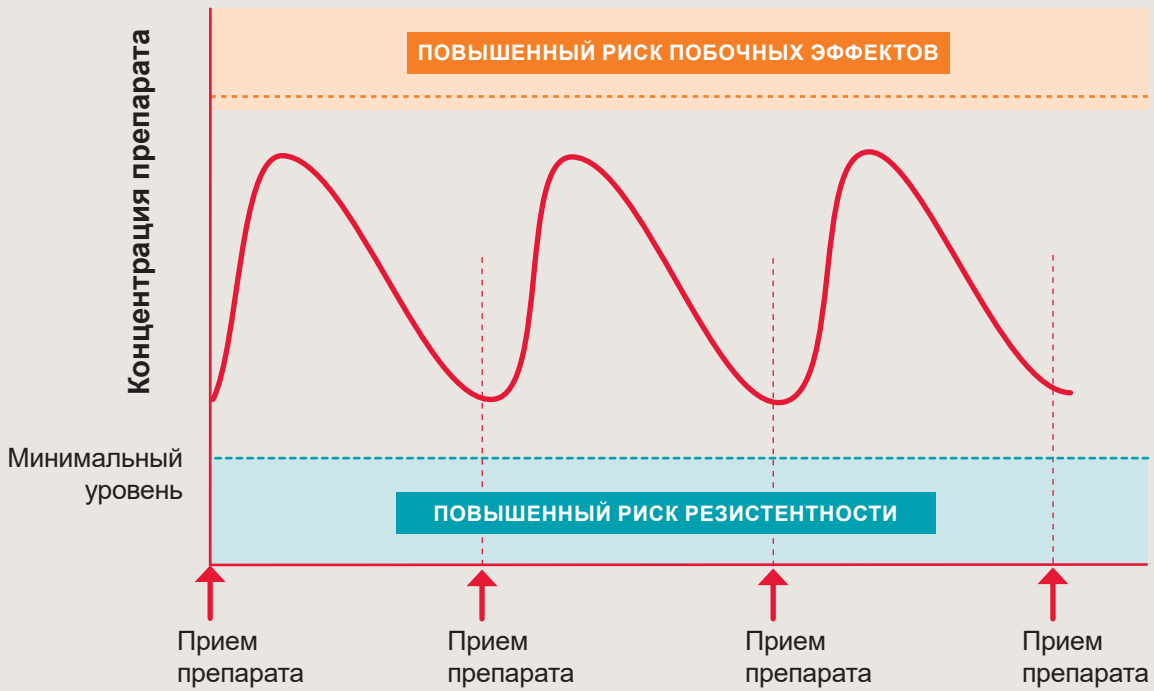
Ученые изобретают не только препараты для лечения ВИЧ, но и ищут способы излечения ВИЧ-инфекции.

Продолжительность жизни людей с ВИЧ не отличается от остальных людей, поэтому важно заботиться о себе и своем здоровье.

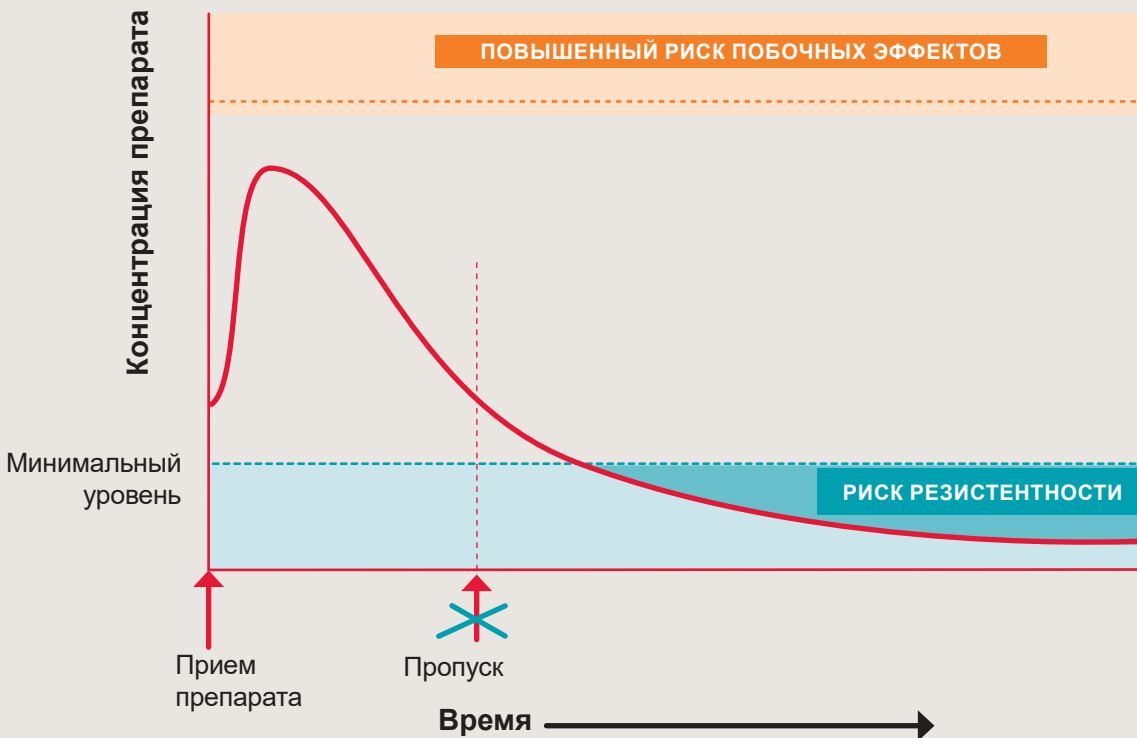
Из клинических рекомендаций МЗ России, 2021: “Рекомендуется врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, отложить начало АРТ в следующих случаях: при тяжёлом состоянии пациента, требующем стабилизации жизненно важных функций, неотложного этиотропного лечения вторичных или сопутствующих заболеваний (туберкулёз, поражения ЦНС и т.п.), при наличии высокого риска летальных осложнений АРТ из-за развития угрожающего жизни воспалительного синдрома восстановления иммунной системы”.

Концентрация препарата и приверженность

Прием препарата вовремя



Пропуск или прием с опозданием



АРВ-препараты в большинстве случаев выпускаются в виде таблеток или капсул, однако сейчас появились и инъекционные формы пролонгированного действия. То, насколько правильно и регулярно человек с ВИЧ принимает препараты, называется приверженностью. Высокая приверженность – это прием препаратов в одно и то же время каждый день, соблюдение инструкций в отношении приема пищи и контроль взаимодействия с другими лекарствами.

После приема препарата его активное вещество всасывается через стенки желудка и попадает в кровь, и в отношении некоторых лекарств пища важна, чтобы концентрация препарата достигла необходимого уровня. Обязательно проверьте в инструкции, нужно ли ваш препарат принимать с едой, даже если ваш врач вам об этом не сказал.

Большинство препаратов достигают максимальной концентрации в крови через 1-2 часа. Концентрация должна быть достаточно высокой для того, чтобы лекарства работали, но не настолько, чтобы вызвать побочные эффекты.

Концентрация препарата со временем снижается, так как он выводится через печень и почки. При этом в печени и почках не остается никаких ненужных веществ, поэтому “чистить” их и принимать “гепатопротекторы” не нужно.

Концентрация препарата должна быть выше определенного минимального уровня на протяжении всего периода действия лекарства. К моменту следующего приема препарата его концентрация в крови должна быть все еще достаточно высокой, чтобы не выработалась устойчивость вируса к лекарствам.

До тех пор, пока человек с ВИЧ принимает препарат без пропусков, АРВ-терапия будет подавлять ВИЧ 24 часа в сутки, 7 дней в неделю, 365 дней в году.

Верхний график на стр. 18 показывает, что если лекарства принимать вовремя, средняя концентрация препарата не опускается ниже минимальной, необходимой для того, чтобы не выработалась лекарственная устойчивость.

График ниже показывает, что если препарат принять позже или вообще пропустить прием, его концентрация будет продолжать падать. Если она становится слишком низкой, ВИЧ может стать устойчивым к действию лекарств.

Иногда лекарства могут быть не в таблетках или капсулах, а, например, в виде сиропа для детей, однако принципы приверженности одинаковы для всех лекарственных форм препаратов.

Дозировки АРВ-препаратов для взрослых людей не зависят от веса человека. Дозировка детских форм рассчитывается отдельно.

Подробнее о приверженности

Какая приверженность считается достаточной

Приверженность – это прием препаратов, как это предусмотрено в инструкции по применению: прием правильной дозировки в одно и то же время, а также следование другим рекомендациям, например, в отношении приема пищи.

Высокая приверженность – это регулярный прием 95% и более необходимых доз препарата. Если, для примера, взять один месяц (30 дней), то 95% всех принятых доз препарата составляет 29, то есть, допустим максимум 1 пропуск приема АРВ-препаратов в месяц.

Сейчас АРВ-терапия – это всего одна (в случае комбинированных препаратов с фиксированной дозировкой) или несколько таблеток, и соблюдать приверженность достаточно легко.

Конечно, лучше иметь идеальную приверженность, но пропускать прием препарата время от времени – это нормально.

Большинство людей, живущих с ВИЧ, достаточно хорошо соблюдают режим приема лекарств. Приверженность к АРТ часто выше, чем к другим препаратам, но если у человека с ВИЧ проблемы с приверженностью, врач обязательно должен об этом знать, чтобы помочь их решить.

«Период окна» для разных препаратов

На графиках на стр. 18 схематически показаны концентрация препарата и приверженность.

Препараты обычно быстро всасываются и достигают максимальной концентрации в течение 1-2 часов после приема. Далее в течение некоторого времени концентрация падает, и это продолжается до следующего приема препарата.

В идеале, нужно принимать лекарства всегда в одно и то же время, но также допускается прием АРВ-препаратов на 1-2 часа раньше или позже.

Во многих инструкциях по применению указано, что делать, если вы опоздали с приемом препаратов, и указан период времени, в течение которого нужно принять “догоняющую” таблетку.

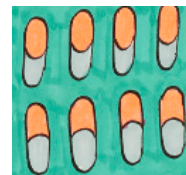
Различия в дозировках

Все АРВ-препараты имеют стандартные дозировки для взрослых.

Подбор дозировки для детей – это более сложный процесс, и дозировка часто зависит от возраста ребенка, его роста и веса.

Для некоторых АРВ-препаратов – но не всех – необходимо корректировать дозировку при снижении функции печени или почек.

Дозировки также иногда изменяются, если есть лекарственная устойчивость, или человек принимает другие препараты, например, рифампицин, рифабутин и пр.



Насколько важен прием пищи?

Некоторые лекарства необходимо принимать с пищей (главным образом, бустированные ритонавиром ингибиторы протеазы или бустированные кобициклатом ингибиторы интегразы). Пища необходима для того, чтобы концентрация препарата достигла необходимого уровня. Иногда забыть принять пищу перед приемом препарата – это примерно как принять половину дозировки.

Вид пищи также может иметь значение. Некоторые препараты необходимо принимать с определенным количеством калорий. Например, для рилпивиринна требуется по крайней мере 400-500 калорий (это полноценный прием пищи или батончик “Snickers”). Для других достаточно небольшого перекуса, так как любая еда меняет уровень кислотности желудочного сока.

Иногда прием пищи увеличивает уровень препарата в крови. Например, эфавиренз не следует принимать с едой с высоким содержанием жира, так как жир увеличивает всасывание препарата, а это усиливает побочные эффекты.

Лекарственное взаимодействие

Лекарственное взаимодействие влияет на то, как усваиваются лекарства.

Например, АРВ-препараты, которые выводятся печенью, усваиваются с помощью ферментов печени. Препараты для лечения других заболеваний также могут влиять на уровень ферментов печени, что, в свою очередь, будет влиять на концентрацию АРВ-препаратов.

Например, если один из препаратов увеличивает уровень ферментов печени, АРВ-препарат будет выводиться слишком быстро, и его концентрация будет слишком низкой.

Если какой-либо из препаратов снижает уровень ферментов печени, АРВ-препарат будет оставаться в организме дольше, и его концентрация будет слишком высокой.

Аналогичный процесс происходит с препаратами, которые выводятся почками.

МЕЖЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Лекарственное взаимодействие может возникать при приеме с АРВ-препаратами:

- Других АРВ-препаратов

- Абсолютно всех других лекарств

- Безрецептурных препаратов (например, препаратов, которые снижают кислотность желудочного сока)

- Трав и пищевых добавок

- Мультивитаминов

Лучший онлайн-ресурс для проверки межлекарственного взаимодействия АРВ-препаратов: www.hiv-druginteractions.org

Резервуары ВИЧ

Разница между активной клеткой CD4 и «спящей» упоминалась уже несколько раз.

АРВ-препарат не может воздействовать на вирус, который находится внутри «спящей» клетки CD4. Эти клетки часто называют «скрытыми резервуарами» или «вирусными резервуарами».

На самом деле большинство клеток CD4 в организме обычно «спят». Эта часть иммунной системы похожа на огромную библиотеку с тысячами книг на полках, ждущих момента, когда они понадобятся.

Каждая книга – это сохраненный иммунный ответ, выработанный организмом ранее, который будет активирован тогда, когда это будет необходимо.

На протяжении всей жизни эта библиотека продолжает увеличиваться. Организм вырабатывает новые клетки CD4, которые, в свою очередь, нацелены реагировать на инфекции, – и затем они «засыпают».

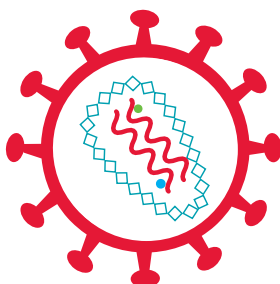
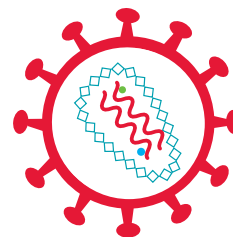
Некоторые из этих клеток будут инфицированы ВИЧ, особенно часто так случается в стадии острой ВИЧ-инфекции. Затем эти клетки с вирусом внутри «уснут». АРВ-препараты не имеют возможности воздействовать на клетки в состоянии покоя, потому что ВИЧ в них не размножается.

Некоторые из этих клеток могут «спать» на протяжении десятилетий, но они могут «проснуться» в любое время, и нельзя точно сказать, когда это произойдет. Это одна из причин, почему АРВ-препараты необходимо принимать каждый день.

Это также объясняет, почему вирусная нагрузка растет после прекращения АРВ-терапии, даже после многих лет на лечении.

Два исследования случаев с абсолютно разными результатами показывают сложность лечения ВИЧ-инфекции, особенно, когда речь идет об излечении ВИЧ-инфекции.

Случай 1: Люди, которые начали АРВ-терапию сразу после инфицирования, прекратили лечение спустя несколько лет, и их вирусная нагрузка не выросла. Наиболее широко были освещены результаты исследования в группе французских пациентов под названием «когорта VISCONTI».



Случай 2: Мужчина в США начал АРВ-терапию в течение нескольких недель после инфицирования. Он принимал АРТ в течение 10 лет, и его вирусная нагрузка была неопределяемой. Для поиска всего одной инфицированной ВИЧ клетки среди почти двух миллиардов других клеток потребовались специальные тесты. В рамках исследования этот человек прекратил прием АРТ, но вирусная нагрузка начала снова расти.

Излечение ВИЧ-инфекции

В последние годы наблюдается резкое увеличение количества исследований по поиску лекарства от ВИЧ-инфекции.

Мы наблюдаем не только увеличение финансирования на исследования, но и то, что исследователи из многих стран работают над этой задачей вместе.

Один из подходов в области излечения ВИЧ-инфекции называется **эрадикацией**. Он предполагает, что организм можно полностью очистить от ВИЧ. Однако резервуары ВИЧ сильно усложняют эту задачу. Единственная клетка-долгожительница может «проснуться» через десятки лет после того, как человек считался излеченным от ВИЧ.

Другой подход называется **функциональным излечением**. Этот подход предполагает, что иммунная система будет контролировать ВИЧ без необходимости АРВ-терапии.

Еще одно направление – **клеточная и генная терапия**. Оно включает в себя передовые методы, которые используются в онкологии. Например, редактирования генов с помощью технологий CRISPR/Cas9 или (CAR)-Т. Генная терапия не направлена на создание иммунитета.

Скорее всего, для излечения от ВИЧ-инфекции потребуются комбинированный подход. Различные исследования будут разгадывать различные части головоломки по излечению ВИЧ-инфекции.

Подобно тому, как различные группы АРВ-препаратов влияют на разные этапы жизненного цикла ВИЧ, исследования по излечению ВИЧ-инфекции также охватывают четыре направления:

1. Активирование «спящих» клеток в резервуарах ВИЧ.
2. Поиск ответов на вопросы о постоянной репликации ВИЧ при приеме АРВ-терапии. Например, есть ли такие места в организме, куда АРТ не может попасть?
3. Поиск ответов на вопрос, можно ли повернуть вспять повреждение иммунной системы, которое нанес ВИЧ?
4. Создание вакцины или лечения на основе иммунного ответа, которые будут держать вирусную нагрузку под контролем, но без необходимости приема АРВ-терапии.



Так же, как ученые однажды изобрели АРВ-препараты, когда-нибудь будет найден способ излечения от ВИЧ-инфекции.



Больше об излечении ВИЧ: www.iasociety.org/hivcure

Как понять результаты анализов

Состояние здоровья можно оценить по результатам анализов крови.

Основные анализы:

1) определение иммунного статуса (уровня CD4) – если уровень CD4 достигает 500 клеток, это уже считается нормальным, и

2) определение вирусной нагрузки – она должна быть неопределяемой (менее 200 копий/мл).

Влияние АРТ на организм также оценивают путем проведения других регулярных анализов крови. К ним относятся АЛТ и АСТ (мониторинг функции печени), креатинин и СКФ (мониторинг функции почек), уровень холестерина и триглицеридов (оценка рисков развития заболеваний сердечно-сосудистой системы) и глюкозы (оценка рисков развития сахарного диабета).

Есть несколько общих принципов, которые помогут понять результаты анализов.

Прежде всего, попросите доктора дать вам распечатку ваших результатов. Результаты лабораторных анализов обычно содержат колонку с указанием нормы по каждому показателю.

Если ваши результаты находятся в пределах указанного диапазона, это хорошо.

Если ваши результаты не попадают в диапазон нормы, ваш врач назначит вам дополнительные исследования или перенаправит к специалисту для назначения лечения.

Также важно знать, как часто необходимо сдавать тот или иной анализ.

Например, если говорить о минимальном наборе анализов для оценки эффективности АРВ-терапии, то, согласно российским рекомендациям по лечению ВИЧ-инфекции, через 1 месяц после начала АРТ необходимо сдать анализ на вирусную нагрузку, клинический анализ крови, анализ на АЛТ, АСТ и креатинин.

Через 3 месяца (и далее каждые 3 месяца до снижения вирусной нагрузки до неопределяемой и роста CD4 до 500 и выше кл/мкл) эти анализы повторяют и проводят дополнительные исследования – анализ на CD4 и общий анализ мочи.

Затем, если вирусная нагрузка неопределяемая и CD4 выше 500 кл/мкл, этот набор анализов проводят каждые 6 месяцев.

Дополнительная информация

Эти ссылки могут быть вам полезны:

Рекомендации по лечению

ВИЧ-инфекции

1. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации “ВИЧ-инфекция у взрослых”, 2020: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/79_1 (короткая ссылка – <https://cutt.ly/LY8oFO>)
2. Руководящие принципы Европейского клинического общества по СПИДу, октябрь 2021: https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11.0_oct2021.pdf (короткая ссылка – <https://cutt.ly/tYT8FB8>)
3. ВОЗ: Сводные руководящие принципы по профилактике, тестированию, лечению, предоставлению услуг и мониторингу ВИЧ: рекомендации в отношении подходов общественного здравоохранения, июль 2021: <https://www.who.int/publications/item/9789240031593> (короткая ссылка – <https://cutt.ly/AYT82WY>)

Лекарственное взаимодействие

1. Веб-сайт для проверки взаимодействия с АРВ-препаратами разработан университетом Ливерпуля: <https://hiv-druginteractions.org> (короткая ссылка – <https://cutt.ly/IYT4ftH>)

Другие ресурсы

1. Исследование PARTNER. Это исследование показало, что риск передачи ВИЧ при неопределяемой вирусной нагрузке при половом акте с без презерватива равен нулю: <https://www.ihiv.info/issledovanie-partner-nol-sluchaev-peredachi-vich-na-58-000-polovyh-aktov-bez-ispolzovaniya-prezervativa/> (короткая ссылка – <https://cutt.ly/uYT4nyw>)
2. Хорошие новости для людей, живущих с ВИЧ: <https://ihiv.info>
3. Перебои.ру: <https://pereboi.ru>

Если вы столкнулись с проблемой

Оставьте сообщение на сайте pereboi.ru, если:

- Вам отказали в назначении терапии для лечения ВИЧ-инфекции
- Не выдали назначенные лекарства
- Внезапно изменили схему лечения без медицинских показаний
- Отказали в своевременной сдаче анализов
- Вы столкнулись с какой-либо другой проблемой, связанной с лечением ВИЧ, гепатита С или туберкулеза.

Консультанты сайта подскажут вам алгоритм действий и постараются помочь в решении вопроса, в том числе написать обращения и заявления.

Сайт pereboi.ru создан движением «Пациентский контроль», объединяющим людей, затронутых проблемой ВИЧ-инфекции и других социально-значимых заболеваний для того, чтобы помочь в решении конкретной проблемы конкретного человека, а также для обнаружения ошибок в работе системы обеспечения людей с ВИЧ лекарствами, чтобы затем предпринять меры по их исправлению.

Если возникают побочные эффекты

В клинических рекомендациях Минздрава России «ВИЧ-инфекция у взрослых» (2020 г.) целями АРВ-терапии, помимо вирусологической и иммунологической эффективности, указано увеличение продолжительности и сохранение/улучшение качества жизни человека с ВИЧ.

Если при приеме АРВ-терапии качество вашей жизни ухудшилось, но врач игнорирует ваши жалобы, вы можете написать обращение на имя главврача вашего медицинского учреждения, сославшись на этот пункт, т.к. вы имеете право просить замену или коррекцию терапии. Если вам нужна помощь в составлении такого обращения, вы можете оставить сообщение на сайте <https://pereboi.ru>

Если вы хотите официально сообщить о побочных эффектах АРВ-терапии, то предпочтительным форматом обращения в этом случае является «Извещение о побочном действии, нежелательной реакции или отсутствии ожидаемого терапевтического эффекта лекарственного средства».

Эта форма (ее можно скачать по ссылке – <https://cutt.ly/fYHMMoR>) рассчитана на заполнение человеком, имеющим медицинское образование. Люди с ВИЧ, самостоятельно выявившие нежелательные реакции или отсутствие ожидаемого эффекта препарата, имеют право потребовать у лечащего врача заполнения данного извещения и направления его в Росздравнадзор, либо могут отправить заполненное извещение самостоятельно.

Перед отправкой такого извещения важно изучить инструкцию по применению препарата, так как в ней может быть уже указана возникшая нежелательная реакция. В этом случае нужно решать вопрос о смене схемы лечения с данным препаратом в рамках вашего медицинского учреждения.

При получении данной информации Росздравнадзор рассмотрит вопрос о проведении мероприятий по контролю качества, эффективности и безопасности указанного лекарственного средства.



John Walter/Alien Sex Club.

Упоминание любых международных непатентованных или торговых наименований препаратов не означает, что АНО "Центр здоровья" или "Коалиция по готовности к лечению" отдадут им предпочтение или, наоборот, не рекомендуют их. Упоминание любых схем лечения в данном материале не может быть использовано третьими сторонами в качестве альтернативы индивидуальной консультации врача-специалиста, поскольку такая консультация предоставляется на основе данных из медицинской карты и данных лабораторных анализов конкретного пациента. АНО "Центр здоровья" и "Коалиция по готовности к лечению" не несут ответственности за использование и трактовку данных, представленных в данном буклете третьими сторонами.